

No title available

Publication number: FR2258180 (A1)

Publication date: 1975-06-18

Inventor(s):

Applicant(s): CERMOL SA [CH] +

Classification:

- International: C07D263/04; C07D 263/06; C07D263/00; (IPC1-7): A61K31/42;
C07D263/04

- European:

C07D263/06

Application number: FR19740042885 1974122 6

Priority number(s): CH197400 00767 19740121

Also published as:

 DE2460664 (A1)

 FI750026 (A)

 JP50101396 (A)

 CH577985 (A5)

Abstract not available for FR 2258180 (A1)

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

A1

DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 74 42885

(54)

Nouvelles oxazolidines 2,5-disubstituées pour le traitement de l'hypotension.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.³). A 61 K 31/42; C 07 D 263/04.

(22)

Date de dépôt 26 décembre 1974, à 15 h 47 mn.

(33) (52) (31)

Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en Suisse le 21 janvier 1974, n. 767/74
au nom de la demanderesse.*

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 33 du 18-8-1975.

(71)

Déposant : Société dite : CERMOL S.A., résidant en Suisse.

(72)

Invention de : Laszlo Baum et Suzanne Szabo.

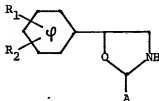
(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire : Harlé et Léchopiez.

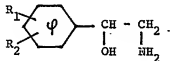
La présente invention a pour objet un procédé de préparation de nouvelles oxazolidines-2,5-disubstituées ayant une action pharmacologique utile en médecine humaine, de formule :



- 5 dans laquelle R_1 et R_2 sont identiques ou différents et représentent de l'hydrogène ou un radical hydroxy; A est un radical alkyle inférieur, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle ou isobutyle, ou un radical aryle de formule :



- 10 dans laquelle X, Y, Z sont identiques ou différents et représentent de l'hydrogène, un halogène, un radical alkyle inférieur ou un groupe hydroxy ou alkoxy inférieur, caractérisé en ce que l'on fait réagir un 2-amino-1-phényl-éthanol de formule :



- 15 avec un aldéhyde de formule :



La condensation se fait de préférence dans des hydrocarbures aromatiques, à reflux, en distillant azéotropiquement l'eau qui se forme pendant la réaction. La durée de cette opération se situe entre 1 à 10 heures. On peut essorer le produit brut à froid et le recristalliser.

Exemple 1

2-(2'-hydroxyphényl)-5-(4"-hydroxyphényl)-oxazolidine

Dans un ballon de 200 ml muni d'un agitateur, d'un thermomètre et d'un séparateur azéotropique, on introduit 15,3 g

(0,1 mole) de 2-amino-1-(4'-hydroxyphényl)éthanol, 12,2 g
(0,1 mole) d'aldéhyde salicylique et 80 ml de benzène sec.

On chauffe à reflux pendant 3 heures et on sépare pendant ce temps 1,8 ml d'eau. On filtre après refroidissement et on sèche à 50° sous vide. On obtient 25 g de produit brut; p.f. 148-150°C. Rendement 97 %.

La recristallisation dans 75 ml d'éthanol donne 21,5 g de 2-(2'-hydroxyphényl)-5-(4"-hydroxyphényl)oxazolidine. P.F. 155-157°C. Rendement 83,5 %.

10 Exemple 2

2-(2'-hydroxyphényl)-5-(3",4"-dihydroxyphényl)oxazolidine

En suivant la même méthode, décrite dans l'exemple 1, on chauffe 16,9 g (0,1 mole) de 2-amino-1-(3',4'-dihydroxyphényl)-éthanol, 12,2 g (0,1 mole) d'aldéhyde salicylique dans 80 ml de benzène sec pendant 6 h. On sépare pendant ce temps 1,1 ml d'eau. On filtre après refroidissement et on sèche à 50°C sous vide. On obtient 23,5 g de produit brut. P.F. 151-152°C.

Selon la chromatographie gazeuse, ce produit brut contient encore 25-35 % de matière première. On recristallise ce mélange dans 270 ml d'acétate d'éthyle en filtrant à chaud la matière première constituée par le 2-amino-1-(3',4'-dihydroxyphényl)éthanol (5,5 g). On obtient 12 g de 2-(2'-hydroxyphényl)-5-(3",4"-dihydroxyphényl)oxazolidine. P.F. 128-129°C. Rendement 44 %.

25 Selon la méthode décrite ci-dessus dans l'exemple 1, les produits suivants peuvent être obtenus :

1) 2-phényl-5-(4'-hydroxyphényl)oxazolidine. P.F. 164-165°C. Recristallisé dans l'acétate d'éthyle. (Rendement 92 %).

2) 2-(3'-hydroxyphényl)-5-(4"-hydroxyphényl)oxazolidine. P.F. 154-155°C. Recristallisé dans l'isopropanol. (Rendement 80 %).

3) 2,5-bis-(4'-hydroxyphényl)oxazolidine. P.F. 149-150°C. Recristallisable dans l'éthanol. (Rendement 54 %).

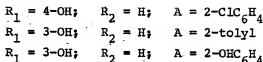
4) 2-(3',4'-diméthoxyphényl)-5-(4"-hydroxyphényl)-oxazolidine. P.F. 157-158°C. Recristallisable dans l'acétate d'éthyle. (Rendement 69 %).

5) 2-(3',4',5'-triméthoxyphényl)-5-(4"-hydroxyphényl)-

- oxazolidine. P.F. 170-171°C. Recristallisable dans l'éthanol. (Rendement 86 %).
- 6) 2-(3',4'-dioxyméthylène-5-(4"-hydroxyphényl)-oxazolidine. P.F. 170-172°C. Recristallisable dans l'éthanol. (Rendement 87 %).
- 7) 2-(2'-chlorophényl)-5-(4"-hydroxyphényl)oxazolidine. P.F. 143-144°C. Recristallisable dans l'éthanol. (Rendement 78 %).
- 8) 2-(2'-hydroxyphényl)-5-(3"-hydroxyphényl)oxazolidine. P.F. 132-133°C. Recristallisable dans l'éthanol. (Rendement 77 %).
- 9) 2-(2',5'-diméthoxyphényl)-5-(3"-hydroxyphényl)-oxazolidine. P.F. 232-233°C. Recristallisable dans l'éthanol. (Rendement 84 %).
- 10) 2-(2'-chlorophényl)-5-(3"-hydroxyphényl)-oxazolidine. P.F. 143-145°C. Recristallisable dans l'éthanol. (Rendement 67 %).
- 11) 2-(2',6'-dichlorophényl)-5-(3"-hydroxyphényl)-oxazolidine. P.F. 149-151°C. Recristallisable dans l'éthanol. (Rendement 65 %).
- 12) 2-(2',4'-dihydroxyphényl)-5-(3"-hydroxyphényl)-oxazolidine. P.F. 173-175°C. Recristallisable dans l'éthanol. (Rendement 40 %).
- 13) 2-tolyl-5-(3'-hydroxyphényl)oxazolidine. P.F. 141-142°C. Recristallisable dans l'éthanol. (Rendement 61 %).
- 14) 2-isobutyl-5-(3'-hydroxyphényl)oxazolidine. P.F. 197-198°C. Recristallisable dans le méthanol. (Rendement 24 %).

Exemple 3 : essais pharmacodynamiques

Essais pharmacodynamiques concernant les produits ayant les substituants suivants :



1. Toxicité aiguë

On a procédé aux essais sur des rats Wistar, par les voies orales (P.O.), intrapéritonéales (I.P.) et intraveineuses (I.V.), les composés actifs étant donnés sous forme d'une solution

aqueuse additionnée d'ECl 0,1 M.

Les résultats figurent dans le tableau I ci-après :

TABLEAU I

Produits	Voies d'administration		
	LD ₅₀ P.O. mg/kg	LD ₅₀ I.P. mg/kg	LD ₅₀ I.V. mg/kg
$R_1 = 4\text{-OH}$ $R_2 = \text{H}$ $A = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$	500	62	19
$R_1 = 3\text{-OH}$ $R_2 = \text{H}$ $A = 2\text{-OHC}_6\text{H}_4$	520	94	26
$R_1 = 3\text{-OH}$ $R_2 = \text{H}$ $A = 2\text{-tolyl}$	320	70	18

2. Propriétés sympathomimétiques

L'étude a été réalisée sur des rats et des chiens anesthésiés au Nembutal. Les produits ont été introduits par voie intraveineuse. Les résultats montrent que les composés selon l'invention provoquent une hypertension artérielle très bien marquée.

Le ED₅₀ de l'augmentation de la pression artérielle est donné dans le tableau II ci-après :

TABLEAU II

Produits	ED ₅₀ mg/kg
$R_1 = 4\text{-OH}$ $R_2 = \text{H}$ $A = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$	0,8
$R_1 = 3\text{-OH}$ $R_2 = \text{H}$ $A = 2\text{-OHC}_6\text{H}_4$	10
$R_1 = 3\text{-OH}$ $R_2 = \text{H}$ $A = 2\text{-tolyl}$	1,6

BAD ORIGINAL

3. Les composés selon l'invention sont doués aussi d'une activité broncholytique. Elle a été démontrée dans des expériences de bronchospasmes provoqués par l'histamine chez les cobayes.

Les composés selon l'invention pourront être utiles

5 dans les indications suivantes :

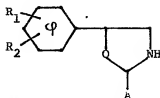
Divers états d'hypotension, surmenage et état d'épuisement, asthénie constitutionnelle, convalescence, sensibilité aux influences météorologiques, collapsus, syncopes, chocs, intoxications, réanimation, bronchoconstriction, différents

10 états asthmatiques, congestion nasale.

La dose par jour est d'environ 1 à 50 mg selon le mode d'application et la toxicité.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule :



- 5 dans laquelle R_1 et R_2 sont identiques ou différents et représentent de l'hydrogène ou un radical hydroxy; A est un radical alkyle inférieur ou un radical aryle de formule :



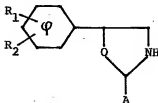
- 10 dans laquelle X, Y, Z sont identiques ou différents et représentent de l'hydrogène, un halogène, un radical alkyle inférieur ou un groupe hydroxy ou alkoxy inférieur.

2. 2-(2'-chlorophényl)-5-(4"-chlorophényl)-oxazolidine selon la revendication 1.

3. 2-(2'-tolyl)-5-(3"-hydroxyphényl)-oxazolidine selon la revendication 1.

- 15 4. 2-(2'-hydroxyphényl)-5-(3"-hydroxyphényl)-oxazolidine selon la revendication 1.

5. Procédé de préparation d'un composé de formule :

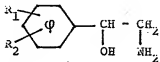


- 20 dans laquelle R_1 et R_2 sont identiques ou différents et représentent de l'hydrogène ou un radical hydroxy; A est un radical alkyle inférieur ou un radical aryle de formule :



dans laquelle X, Y, Z sont identiques ou différents et représentent de l'hydrogène, un halogène, un radical alkyle inférieur ou un groupe hydroxy ou alkoxy inférieur, caractérisé en ce que l'on fait réagir un 2-amino-1-phényl-éthanol de formule :

5



avec un aldéhyde de formule :



6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'on fait la réaction dans un hydrocarbure aromatique à reflux en distillant azeotropiquement l'eau qui se forme.

7. Composition pharmaceutique, contenant comme substance active un composé selon la revendication 1 et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.